

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz (Leiter: Prof.Dr. H.P. Wolff)

IN-VITRO-BESTIMMUNG DER SÄUREBINDUNGSKAPAZITÄT
VON ANTAZIDA

Inauguraldissertation zur Erlangung der Würde des Doktors
der Medizin der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von

Edeltraud Bohlen
aus Morbach
Mainz 1980

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poli-
klinik der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz (Leiter: Prof.Dr. H.P. Wolff)

IN-VITRO-BESTIMMUNG DER SÄUREBINDUNGSKAPAZITÄT
VON ANTAZIDA

Inauguraldissertation zur Erlangung der Würde des Doktors
der Medizin der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von

Edeltraud Bohlen
aus Morbach
Mainz 1980

Dekan:

Prof. Dr. H. Leithoff

1. Gutachter:

Prof. Dr. K. H. Holtermüller

2. Gutachter:

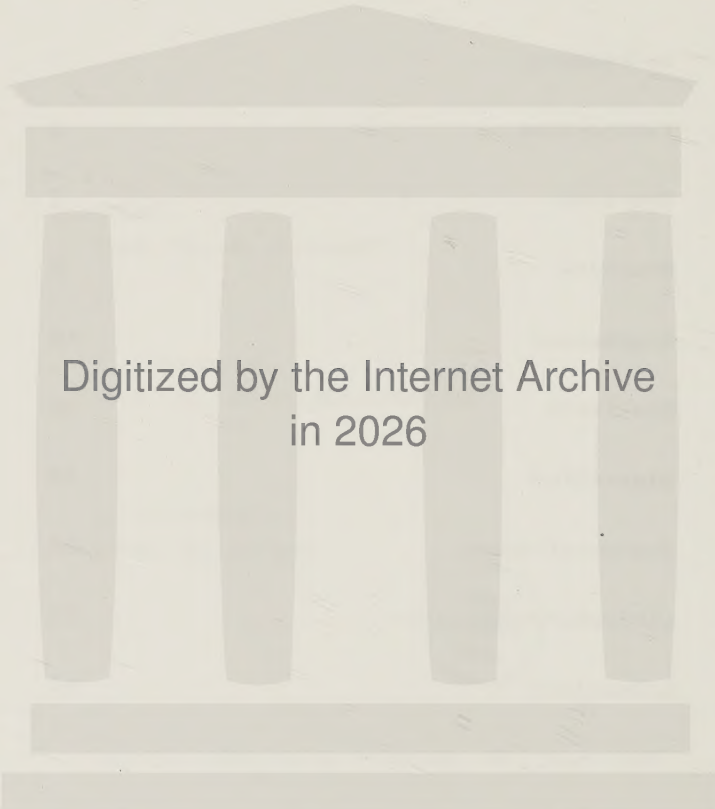
Prof. Dr. K. Ewe



Tag der mündlichen Prüfung: 18. Juni 1980

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Definition	3
Pathogenese	3
Therapie	5
Methodik	9
Ergebnisse	10
Statistik	22
Diskussion	26
Zusammenfassung	36
Literaturverzeichnis	37
Lebenslauf	43



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552623_0099

Definition

Definitionsgemäß treten peptische Ulzera nur dort auf, wo Pepsin und Salzsäure gemeinsam angreifen können, also in den unteren Anteilen des Oesophagus, im Magen und im Duodenum. Zwei Extremsituationen verdeutlichen diese Tatsache: Das Zollinger-Ellison-Syndrom, bei dem sich in 94 % aller Fälle peptische Ulzera entwickeln, und die perniziöse Anämie, bei der es nie zur Entwicklung eines peptischen Ulcus kommt (1). Die sehr selten beschriebenen benignen gastrischen Ulcerationen bei Achlorhydrie sind die Ausnahme, welche die Regel bestätigen (2,3).

Pathogenese

Es ist nicht klar, ob gastrische und Duodenal-Ulzera eine gemeinsame Pathogenese haben. Im allgemeinen ist die mittlere Sekretionsrate für Säure und Pepsin bei Patienten mit Duodenalulcus höher als bei gesunden Kontrollpersonen, während Patienten mit einem gastrischen Ulcus eher niedrigere Sekretionsraten aufweisen (4). Es bestehen jedoch bei beiden Gruppen erhebliche Überlappungen. Manche Autoren postulieren für das Magenulcus eine verminderte Widerstandsfähigkeit der Magenschleimhaut, während für Pylorus- und Duodenalulcera die gastrische Hypersekretion als pathogenetischer Mechanismus angesehen wird (4,5).

pH-Messungen im menschlichen Duodenalbulbus erbrachten einen signifikant niedrigeren pH-Wert bei nüchternen Duodenalulcuspatienten gegenüber

gesunden Kontrollpersonen (6). Andere Autoren fanden bei nüchternen Duodenalulcuspatienten keinen Unterschied zu Personen ohne Duodenalulcus bezüglich des Bulbus-pH, beschreiben jedoch nach Histalogstimulation einen signifikant stärkeren pH-Abfall des Duodenalinhaltes bei Patienten mit Duodenalulcus (7).

Die Rolle von Azidität und Pepsin bei der Entstehung von Läsionen im Gastrointestinaltrakt haben Goldberger et al. in einem Tierversuch erhalten (8). Sie erzeugten im Tierversuch eine Ösophagitis, indem sie den Ösophagus mit Salzsäurelösungen verschiedener H-Ionenkonzentrationen perfundierten. Salzsäurelösungen mit einem pH von 1,0 und 1,3 waren in der Lage, eine Ösophagitis hervorzurufen, während die Perfusion mit Salzsäurelösungen von pH 1,6 und 2,0 nur in Anwesenheit von Pepsin diesen Effekt hatte. Das heißt, daß die Säure in dieser Stärke ($\text{pH} > 1,6$) primär als Aktivator des Pepsins wirkt, das seinerseits nicht in der Lage ist, ohne Anwesenheit von Salzsäure eine Ösophagitis zu erzeugen.

Voraussetzung für eine peptische Läsion ist immer ein Mißverhältnis zwischen der Konzentration von Säure und Pepsin einerseits und den Schutzmechanismen der Schleimhaut andererseits. Im Einzelfall werden die Bedeutung und das Zusammenwirken von herabgesetztem Mucosawiderstand und Säure-Pepsinaggression unterschiedlich sein.

Therapie

Die konservative Therapie des peptischen Ulcus zielt auf eine Herabsetzung der Säuresekretion bzw. auf eine Bindung der schon gebildeten Säure und auf eine Verstärkung der Schutzfaktoren der Schleimhaut ab.

Die wichtigsten medikamentösen Maßnahmen hierbei sind die Anwendung von Antazida - um die es in dieser Arbeit geht -, Histamin-Rezeptorantagonisten, Anticholinergika und Carbenoxolon-Natrium.

Antazida neutralisieren die Magensäure und hemmen durch Anheben des intragastrischen pH die Pepsin-Aktivität.

Histamin- H_2 -Rezeptorantagonisten vermindern die Säure- und Pepsinsekretion des Magens.

Anticholinergika hemmen Säure- und Pepsinsekretion des Magens und vermindern das Volumen des Magensekrets.

Carbenoxolon-Natrium beeinflusst nicht die aggressiven Faktoren (Säure, Pepsin, Gastrin), sondern wirkt vielmehr auf die Schutzfaktoren der Schleimhaut. Carbenoxolon-Natrium verlängert die Lebensdauer der Magenepithelien und steigert den Gehalt an N-Acetylneuraminsäure im Magenschleim und die Mukusproduktion. Die Viskosität, Adhäsivität und Kohäsivität des Magenschleimes wird erhöht. Diese Änderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften wird für die Schutzwirkung des Magenschleimes als wesentlich angesehen.

Die Forderungen an ein gutes Antazidum sind:

- a) gute Säurebindungskapazität,
- b) guter Geschmack,
- c) keine lokalen und systemischen Nebenwirkungen,
- d) keine Interaktion mit anderen Arzneimitteln,
- e) ein niedriger Preis.

Hauptkriterien des klinischen Wertes von Antazida sind:

- 1. Heilungsbeschleunigung
- 2. Verhütung von Rezidiven
- 3. Schmerzlinderung

Da peptische Ulcera die Tendenz haben, spontan zu heilen (9), kann die Wirksamkeit einer Ulcus-therapie nur im Doppelblindversuch in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen werden. Verschiedene kontrollierte Studien an Patienten mit peptischen Ulcera haben die Wirksamkeit von Antazida untersucht (9, 10, 11, 12, 13). Eine signifikant schnellere Heilung von Duodenal-ulcera unter Antazidatherapie gegenüber Placebo konnten Peterson et al. nachweisen (14).

In neuerer Zeit wurde in einigen Doppelblindstudien die schmerzlindernde Wirkung von Antazida im Vergleich zu Placebo untersucht. Für gastrische Ulcerationen konnte diesbezüglich eine signifikant bessere Wirkung von Antazida im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden (11). Im Gegensatz dazu konnte keine Wirkung der Antazida im Vergleich zu Placebo auf die Ulcusschmerzsymptomatik bei Patienten mit Duodenalulcus nachgewiesen werden (11,15).

Was die Rezidivprophylaxe betrifft, so liegen bis heute noch keine Untersuchungen vor, ob eine prophylaktische Gabe von Antazida die Bildung von Ulcusrezidiven verhindern kann.

Ziel dieser Arbeit

Voraussetzung für eine zufriedenstellende pH-Anhebung im Magen ist eine ausreichende Dosierung der Antazida, die auf der Kenntnis der Säurebindungskapazität der entsprechenden Präparate basiert. Es soll daher Ziel dieser Arbeit sein, in einem einfachen In-Vitro-Test die Säurebindungskapazität der verschiedenen gebräuchlichen Antazida festzustellen und somit Richtlinien für eine ausreichende Dosierung als Grundlage für klinische Tests zu geben.

Der Begriff "Säurebindungskapazität" bezeichnet dabei die Menge Titrierlösung (0,1 n HCl), die erforderlich ist, um das Reaktionsgemisch auf einen pH-Wert von 3,5 einzustellen. Die Ergebnisse sollen einem Vergleich mit den üblichen, bzw. vom Hersteller empfohlenen Dosen unterworfen werden.

Es handelt sich dabei um folgende Substanzen:

- a) Reinsubstanzen: Magnesiumtrisilikatpulver, Merck
 Magnesiumhydroxid, Merck
 Calciumcarbonat, Merck
 Natriumhydrogencarbonat, Merck
 Aluminiumphosphat, Merck
- b) Handelspräparate: Aludrox liq. (Wyeth-Pharma)
 Gaviscon Pulv. (Ferring)

Gelusil liq. (Gödecke)
 Kompensan (Roerig)
 Locid liq. (Röhm-Pharma)
 Maaloxan (Arznei Müller-Rorer)
 Phosphalugel (Biotherax)
 Solugastril liq. (Heumann)

(Alle Handelspräparate wurden käuflich erworben)

Handelsname	Chemische Zusammensetzung
Aludrox ⁽¹⁾	Aluminiumhydroxyd
Gaviscon ⁽¹⁾	Alginsäure Aluminiumhydroxyd Magnesiumtrisilicat Natriumbicarbonat
Gelusil ⁽²⁾	Magnesium-Aluminiumsilicathydrat
Kompensan ⁽³⁾	Dihydroxyaluminiumnatriumcarbonat
Locid ⁽¹⁾	Aluminiumhydroxid-Gel Aminoessigsäure Calciumcarbonat Magnesiumhydroxid
Maaloxan ⁽³⁾	Aluminiumhydroxid-Gel Magnesiumhydroxid-Gel
Phosphalugel ⁽¹⁾	Aluminiumphosphat
Solugastril ⁽²⁾	Aluminiumhydroxid-Gel Calciumcarbonat

Tabelle 1. Chemische Zusammensetzung der verschiedenen untersuchten Handelspräparate.

Methodik

Je 1 g der aufgeführten Substanzen wurden auf einer Schnellwaage (Kilomat, Firma Sartorius) gewogen und in 50 bzw. 100 ml Wasser suspendiert. Die Suspension wurde während der sich sofort anschließenden Titration bei Raumtemperatur auf einem Magentrührer automatisch gerührt. Der pH der Suspension wurde mit einem Digital-pH-Meter Knick Nr. 4843 Typ 640 gemessen, das täglich mit Standardacetatpufferlösung pH 4,62 (Merck) und Phosphatpufferlösung pH 7 (aus Merck Titriplex 9887 hergestellt) geeicht wurde.

Zunächst wurde der pH der Suspension registriert und dann folgendermaßen vorgegangen:

Durch rasche Säurezugabe wurde die Suspension auf einen pH von 3,5 gebracht. Der Zeitpunkt, an dem dieser pH-Wert erreicht war und darüberhin-aus etwa 5 Sekunden konstant blieb, wurde als Zeitpunkt 0 festgesetzt. Es wurde nun dieser pH von 3,5 über einen Zeitraum von 2 Stunden durch Säurezugabe aufrechterhalten. Die hierzu benötigte Menge an 0,1 n HCl (hergestellt aus Merck Titrisol 9973) wurde jeweils zu folgenden Zeitpunkten registriert: nach 5, 10, 20, 30, 40, 60, 90 und 120 Minuten. Für zwei Substanzen - Phosphalugel und Aluminiumphosphat wurde aus später noch anzuführenden Gründen außerdem ein pH von 2,5 gewählt. Jede Substanz wurde unter den oben beschriebenen Versuchsbedingungen 5 mal titriert.

Einige Antazida (Magnesiumtrisilikat, Aluminiumphosphat, Aludrox, Celusil, Maaloxan, Kompensan, Phosphalugel) ergaben erst reproduzierbare Ergeb-

nisse, nachdem sie in einer größeren Flüssigkeitsmenge (100 ml) suspendiert wurden, wodurch eine gleichmäßigere Suspension erzielt wurde. Die Verdoppelung der Flüssigkeitsmenge von 50 auf 100 ml übte auf den Säureverbrauch keinen meßbaren Einfluß aus.

Anmerkungen zur Methodik

Alle Versuche wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Das bedeutet eine große Vereinfachung der Methode, zumal Fordtran in vergleichenden Studien nachgewiesen hat, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches die Säurebindungskapazität nicht wesentlich beeinflußt (10). Myhill und Piper (16) fanden bei den Temperaturen 0° , 20° und 37° keine größeren Abweichungen als 10 %.

Aus den gewonnenen Werten (Säureverbrauch zu den bestimmten Zeitpunkten) wurden die Mittelwerte und Variationskoeffizienten errechnet (Tab. 2-5) und die Ergebnisse graphisch dargestellt (Fig. 2-4). In einfachen Varianzanalysen wurden die Ergebnisse ausgewertet, wobei als Variable die Zeitpunkte 10, 40 und 120 Minuten gewählt wurden. In einem Scheffé-Test wurden die Unterschiede, die sich ergaben, genauer lokalisiert (17).

Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen in der Gesamtsäurebindungskapazität deutliche Unterschiede, jedoch weniger

große Unterschiede in der Kinetik, die durch den Kurvenverlauf ausgedrückt wird.

Für die Kinetik gilt, daß der Kurvenverlauf aller untersuchten Substanzen - Phosphalugel und Magnesiumtrisilikat ausgenommen - nach einem mehr oder weniger steilen Anstieg zwischen den Zeitpunkten 0 und 20 Minuten einen der Abzisse parallelen Verlauf nimmt.

In der Gesamtsäurebindung nach 120 Minuten ergeben sich große Unterschiede, die für Reinsubstanzen und Handelspräparate gesondert besprochen werden sollen.

a) Reinsubstanzen:

Der Gesamtsäureverbrauch der Reinsubstanzen entspricht dem theoretisch errechneten, was für Magnesiumtrisilikat wegen des unbekannten Wassergehaltes nicht möglich war. Der Säureverbrauch war erwartungsgemäß am höchsten bei Magnesiumhydroxid und Calciumcarbonat (Tab. 4).

b) Handelspräparate:

Bei der vergleichenden Betrachtung der Handelspräparate kann man drei Gruppen unterscheiden:

1. Locid mit einem maximalen Säureverbrauch von 40 ml 0,1 n HCl,
2. Phosphalugel mit einem minimalen Säureverbrauch und
3. eine Mittelgruppe mit einem Verbrauch zwischen 15 und 30 ml mit allen übrigen Präparaten. Maaloxan liegt in dieser Gruppe an der oberen Grenze (Tab. 2, Tab. 3).

Antazidum	Aludrox	Gaviscon	Gelusil	Kompensan	Locid
Ausgangs-ph	5,40+0,0 0,0	5,56+0,02 0,99	10,32+0,01 0,43	8,50+0,0 0,0	8,66+0,06 1,93
0	1,58+0,02 2,87	16,90+0,12 1,57	4,20+0,12 6,52	3,00+0,0 0,0	20,00+0,0 0,0
5	2,56+0,03 2,14	17,12+0,27 3,54	9,14+0,2 4,87	9,70+0,24 5,46	27,90+0,75 6,00
10	3,88+0,02 1,15	17,12+0,27 3,54	11,90+0,18 3,36	12,84+0,05 0,89	33,24+0,82 5,54
20	10,14+0,07 1,5	17,12+0,27 3,54	14,18+0,19 3,36	14,54+0,03 0,38	37,00+0,67 4,2
30	15,44+0,09 1,26	17,12+0,27 3,54	15,24+0,08 1,19	14,74+0,03 0,37	38,50+0,49 2,87
40	17,86+0,13 1,66	17,32+0,23 2,93	15,72+0,11 1,52	14,84+0,03 0,37	39,38+0,35 2,0
60	20,10+0,08 0,86	17,60+0,24 3,03	16,28+0,14 1,96	14,88+0,02 0,3	40,34+0,27 1,47
90	21,22+0,04 0,39	17,60+0,24 3,03	16,64+0,14 1,83	14,88+0,02 0,3	41,22+0,21 1,13
120 Min.	21,38+0,02 0,21	17,60+0,24 3,03	16,90+0,15 1,96	14,88+0,02 0,3	41,70+0,20 1,07

Die erste Zeile gibt jeweils den Mittelwert + SEM an, die zweite Zeile den Variationskoeffizient.

Tab. 2

Antazidum	Maaloxan	Phosphalugel	Solugastril
Ausgangs-ph	8,84+0,03 0,63	5,84+0,07 2,6	8,06+0,04 1,11
0	3,24+0,03 7,28	1,20+0,07 13,16	12,9+0,10 1,73
5	9,88+0,04 0,85	1,38+0,04 6,07	13,36+0,14 2,28
10	13,90+0,05 0,71	1,44+0,03 3,81	13,52+0,16 2,58
20	26,26+0,11 0,92	1,44+0,03 3,81	13,70+0,16 2,68
30	26,58+0,10 0,82	1,52+0,04 5,51	13,90+0,16 2,64
40	26,80+0,10 0,83	1,54+0,03 3,59	14,06+0,18 2,87
60	26,96+0,08 0,67	1,56+0,03 3,51	14,26+0,20 3,08
90	27,00+0,06 0,52	1,62+0,02 2,76	14,70+0,21 3,15
120 Min.	27,02+0,06 0,48	1,68+0,02 2,66	15,18+0,18 2,61

Die erste Zeile gibt jeweils den Mittelwert $\pm$ SEM an,
die zweite Zeile den Variationskoeffizient.

Tab. 3

Antazidum	NaHCO_3	CaCO_3	Mg(OH)	Magnesium- trisil
Ausgangs-pH	$8,36 \pm 0,03$ $0,66$	$9,78 \pm 0,07$ $1,52$	$10,68 \pm 0,02$ $0,42$	$10,58 \pm 0,10$ $2,16$
0	$119,4 \pm 0,58$ $1,08$	$184,2 \pm 4,35$ $5,28$	$250,0 \pm 0,0$ $0,0$	$15,0 \pm 0,0$ $0,0$
5	$120,04 \pm 0,44$ $0,83$	$192,5 \pm 2,92$ $3,4$	$278,98 \pm 1,62$ $1,3$	$29,86 \pm 0,06$ $0,45$
10	$120,24 \pm 0,4$ $0,74$	$196,2 \pm 1,66$ $1,89$	$300,56 \pm 1,56$ $1,16$	$38,5 \pm 0,3$ $2,26$
20	$120,24 \pm 0,4$ $0,74$	$198,3 \pm 1,3$ $1,47$	$323,26 \pm 2,5$ $1,73$	$56,62 \pm 0,92$ $3,62$
30	$120,3 \pm 0,35$ $0,65$	$199,1 \pm 1,21$ $1,36$	$331,92 \pm 2,54$ $1,71$	$70,9 \pm 0,95$ $3,01$
40	$120,3 \pm 0,35$ $0,65$	$200,22 \pm 0,97$ $1,09$	$335,7 \pm 2,48$ $1,65$	$80,72 \pm 0,26$ $0,72$
60	$120,3 \pm 0,35$ $0,65$	$200,4 \pm 1,03$ $1,15$	$338,66 \pm 2,09$ $1,38$	$96,46 \pm 0,53$ $1,23$
90	$120,3 \pm 0,35$ $0,65$	$200,4 \pm 1,03$ $1,15$	$340,12 \pm 2,12$ $1,4$	$107,06 \pm 0,31$ $0,64$
120 Min.	$120,3 \pm 0,35$ $0,65$	$200,4 \pm 1,03$ $1,15$	$340,12 \pm 2,12$ $1,40$	$111,56 \pm 0,18$ $0,36$

Die erste Zeile gibt jeweils den Mittelwert $\pm$ SEM an, die zweite Zeile den Variationskoeffizient.

Tab. 4

Antazidum	Aluminiumphosphat	Phosphalugel
Ausgangs-ph	7,26±0,25 0,76	5,68±0,02 0,79
0	8,62±0,07 1,91	4,78±0,02 0,94
5	10,58±0,06 1,23	4,94±0,03 1,1
10	12,80±0,08 1,46	5,22±0,04 1,6
20	25,34±0,14 1,24	6,12±0,04 1,37
30	41,36±0,18 0,98	7,64±0,10 3,01
40	54,10±0,19 0,77	10,02±0,08 1,79
60	67,94±0,15 0,5	13,04±0,03 0,42
90	75,48±0,36 1,06	14,54±0,05 1,73
120	84,88±0,1 1,73	15,24±0,05 0,75

Die erste Zeile gibt jeweils den Mittelwert $\pm$ SEM an, die zweite Zeile den Variationskoeffizient.

Säureverbrauch im zusätzlichen Versuch bei pH 2,5

Tab. 5

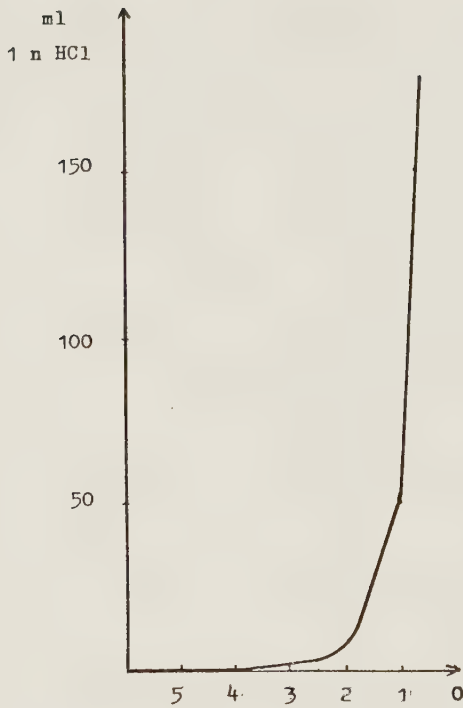


Fig. 1: Titrationskurve Al PO₄

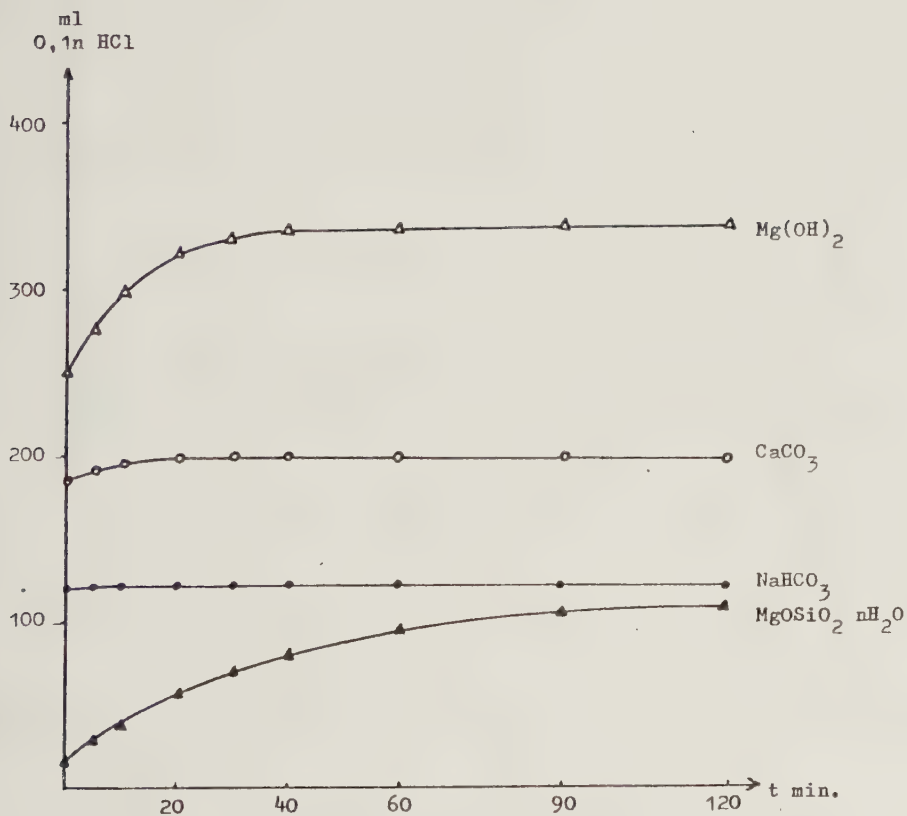


Fig. 2 Fortlaufende Titration von antazide Reinsubstanzen
(1Gramm) mit 0,1 n HCl (Endpunkt der Titration pH 3,5)

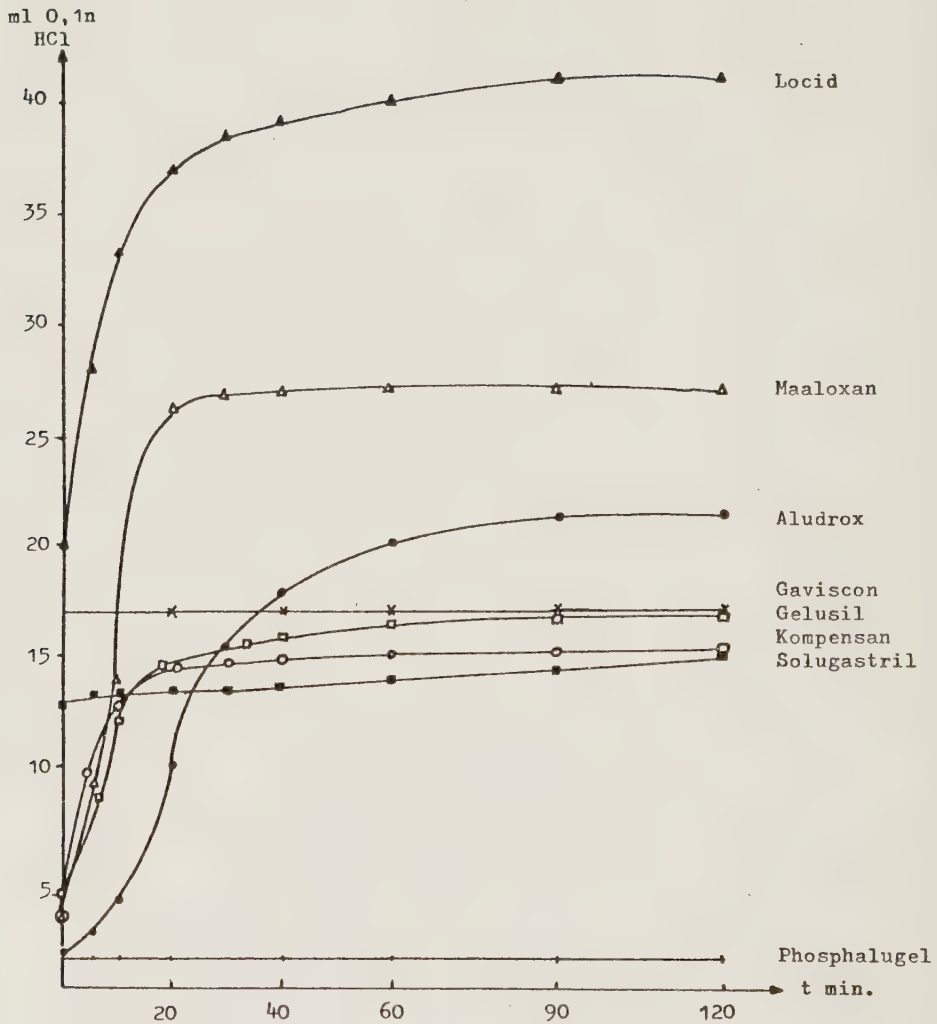


Fig. 3 Fortlaufende Titration von 8 Präparaten (1Gramm)
mit 0,1n HCl. Endpunkt der Titration: pH3,5

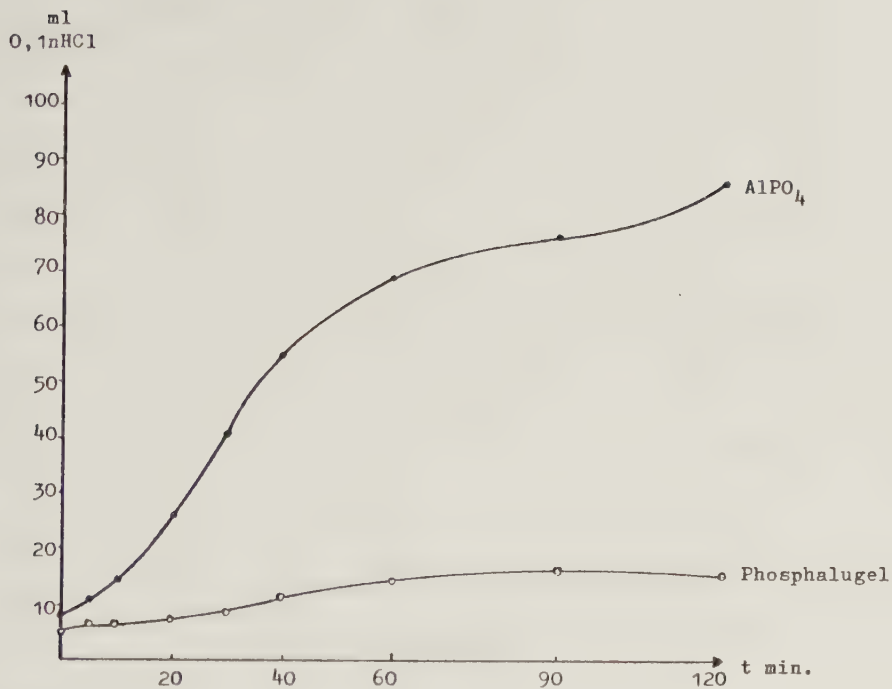


Fig. 4 Fortlaufende Titration von je 1 Gramm AlPO_4 und Phosphalugel mit 0,1n HCl.

(Endpunkt der Titration pH 2,5)

	CaCO_3	NaHCO_3	Mg trisil	Mg(OH)_2	Min.
CaCO_3	— — —	* * * * * *	* * * * * *	* * * * * *	10 20 40
NaHCO_3		— — —	* * * * * *	* * * * * *	10 20 40
Mg trisil			— — —	* * * *	10 20 40
Mg(OH)_2				— — —	10 20 40

Graphische Darstellung des Scheffe'- Tests.

Zeichenerklärung: — = Kein Unterschied

* * = Statistisch signifikanter Unterschied
($p < 0,01$)

Fig. 5

	Aludrox	Gelusil	Maaloxan	Locid	Kompen- san	Solugas- tril	Phospha- lugel	Min.
Gaviscon	* * — * *	* * * * —	* * * * * *	* * * * * *	* * * * * *	* * * * * *	* * * * * *	10 40 120
Aludrox		* * * * * *	* * * * * *	* * * * * *	* * * * * *	* * * * * *	* * * * * *	10 40 120
Gelusil			* * * * *	* * * * * *	— — * *	— * * * *	* * * * * *	10 40 120
Maaloxan				* * * * * *	— * * * *	— * * * *	* * * * * *	10 40 120
Locid					* * * * * *	* * * * * *	* * * * * *	10 40 120
Kompensan						— — —	* * * * * *	10 40 120
Solugastril							* * * * * *	10 40 120

Graph. Darstellung des Scheffe'- Tests

Zeichenerklärung: — : Kein Unterschied
 * : Stat. auffälliger Unterschied ($p < 0,05$)
 ** : Stat. signifikanter Unterschied ($p < 0,01$)

Fig. 6

Die zusätzliche Versuchsreihe mit pH 2,5 erbrachte für Aluminiumphosphat eine maximale Säurebindung von 85 ml, für Phosphalugel von 15 ml. Beide erreichten ihr Wirkungsmaximum zwischen 60 und 120 Minuten.

Der Grund dafür, daß bei diesen Substanzen erst bei niedrigen pH-Werten nennenswerte Säuremengen gebunden werden, ist aus der Titrationskurve, die für Aluminiumphosphat angefertigt wurde, zu ersehen: Aluminiumphosphat entfaltet seine maximale Pufferwirkung erst bei niedrigen pH-Werten (Fig. 1).

Statistik

Aus den jeweils 5 Titrationen wurden die Mittelwerte und die Variationskoeffizienten errechnet (Tab. 2-5). In einfachen Varianzanalysen wurden die Ergebnisse ausgewertet, wobei als Variable die Zeitpunkte 10, 40 und 120 Minuten der Titration gewählt wurden. In einem Scheffé-Test wurden die Unterschiede, die sich ergaben, genauer lokalisiert (Fig. 5 + 6). Die Variationskoeffizienten (Tab. 2-4) verdeutlichen die gute Reproduzierbarkeit des Verfahrens.

Erläuterung der graphischen Darstellung des Scheffé-Testes:

a) Reinsubstanzen:

Für die geprüften Reinsubstanzen bestehen in allen drei Variablen, daß heißt zu den Titrationszeiten 10, 40 und 120 Minuten, im Säureverbrauch statistisch signifikante Unterschiede.

b) Handelspräparate:

1. Gaviscon unterscheidet sich in seinem Säureverbrauch nach 40 Minuten nicht signifikant von Aludrox, ebenso ist kein Unterschied zwischen Gaviscon und Gelusil im Säureverbrauch nach 120 Minuten. Zu allen anderen Substanzen bestehen in allen drei Variablen statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,01$).
2. Aludrox zeigt in allen drei Positionen signifikante Unterschiede, abgesehen von dem unter 1. bei Gaviscon erwähnten 40-Minuten-Wert.
3. Gelusil zeigt in seinem Säureverbrauch nach 120 Minuten keinen Unterschied zu Gaviscon. Mit Kompensan stimmt es im Säureverbrauch nach 10 und 40 Minuten überein und mit Solugastril im 10-Minuten-Wert.
4. Maaloxan zeigt in seinem Säureverbrauch nach 10 Minuten keinen Unterschied zu Kompensan und Solugastril.
5. Locid zeigt bei allen drei Variablen, daß heißt im Säureverbrauch nach 10, 40 und 120 Minuten, statistisch signifikante Unterschiede zu allen übrigen Substanzen.
6. Kompensan und Solugastril unterscheiden sich nicht voneinander. Kompensan und Gelusil stimmen in ihrem Säureverbrauch nach 10 und 40 Minuten überein. Außerdem besteht kein Unterschied im Säureverbrauch nach 10 Minuten zu Maaloxan.

7. Solugastril hat mit Gelusil und Maaloxan den 10-Minuten-Wert im Säureverbrauch gemeinsam und zeigt keinen Unterschied zu Kompensan.
8. Phosphalugel unterscheidet sich in allen drei Variablen von allen übrigen Substanzen.

Die oben erläuterten Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten gehen auch aus den Mittelwertskurven (Fig. 2-4) hervor, die darüberhinaus auch Aussagen über die Quantität der Unterschiede zulassen.

Da die Untersuchungen von Holtermüller und Büchler (18) gezeigt haben, daß Patienten mit Duodenalulcus eine mittlere Sekretionsrate von etwa 50 mÄq haben, wurde berechnet, welche Antazidummenge zur Neutralisierung dieser Säuremenge notwendig ist (Tab. 6).

Handelsname	Erforderliche Dosis (g) zur Neutrali- sation von 50 mval HCl	Vom Hersteller empfohlene Dosis (g)
Aludrox [®]	27,9	5,2 - 10,4
Gaviscon [®]	28,8	2,0
Gelusil [®]	31,8	5,4 - 10,8
Kompensan [®]	33,6	5,0 - 10,0
Locid [®]	15,3	12,5
Maaloxan [®]	18,6	10,0 - 20,0
Phosphalugel [®]	324,6	10,0 - 20,0
Solugastril [®]	35,5	10,0

Tabelle 6: Erforderliche Dosis (in Gramm) verschiedener Antacida zur Neutralisation von 50 mval Salzsäure im Vergleich zu der vom Hersteller empfohlenen Einzeldosis. Zugrunde gelegt ist die Säurebindungskapazität nach 40 Minuten.

Diskussion

Die Wirksamkeit eines Antazidums wird von drei Faktoren beeinflusst:

1. Säurebindungskapazität
2. Magensäuresekretion
3. Magenentleerungsgeschwindigkeit

Bei der Antazidatherapie kann man den ersten Faktor durch eine ausreichende Dosierung beeinflussen. Der 3. Faktor ist durch eine optimale Wahl des Zeitpunktes und der Häufigkeit der Applikation des Antazidums zu beeinflussen. Die Magensekretion ist durch Gabe von Antazida nicht beeinflussbar.

Der Grund für die oftmals festgestellte Ineffektivität der Antazidatherapie (11, 19, 20) ist häufig eine zu geringe Dosierung. Sommer et al. (9) zeigten an gesunden Personen mit maximaler Säurestimulation, daß nach Gabe von flüssigen Antazida in der vom Hersteller empfohlenen Dosierung der pH nicht über den Wert von pH 2,5 anstieg.

Als weitere Ursache für die Ineffektivität der Antazidatherapie ist eine zu schnelle Entfernung aus dem Magen durch eine erhöhte Magenentleerungsgeschwindigkeit bei Patienten mit Duodenalulcus zu nennen (18). Voraussetzung für eine effektive Antazidatherapie ist daher eine zur Anhebung des intragastrischen pH ausreichende Dosierung und, im Hinblick auf die rasche Magenentleerung, eine optimale Wahl des Applikationszeitpunktes und der Applikationshäufigkeit.

Die Arbeit von Peterson et al. (14) hat gezeigt, daß bei Einhaltung dieser Forderung Antazida die Heilung von Duodenalulcera beschleunigen.

Es müssen also Sekretionsrate und Magenentleerungsgeschwindigkeit von Duodenalulcus-Patienten und die Säurebindungskapazität des jeweils angewendeten Antazidums bekannt sein.

Sekretionsrate:

Viele Autoren stimmen darin überein, daß die Säuresekretion von Patienten mit Duodenalulcus signifikant höher liegt, als die von gesunden Kontrollpersonen. Das gilt auch für die Zeit zwischen den Mahlzeiten und nachts (5, 21, 6). Ein Maß für die Hypersekretion ist die Säuresekretion nach maximaler Stimulierung.

Holtermüller und Büchler fanden bei Duodenalulcus-Patienten als Mittel 54,2 mÄq/Std. (18). Price und Sanderson (22) geben als mittlere Dosis zur Neutralisierung des Mageninhaltes von Duodenalulcus-Patienten 49,8 mÄq/HCl/Std. an. Rune zeigte an 8 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes - darunter 4 Patienten mit Duodenalulcus - daß eine normale Mahlzeit eine mindestens genauso hohe Säurestimulation bewirkt wie die maximale Stimulierung der Parietalzellen mit Histamin (23). Fordtran gibt an, daß Patienten mit Duodenalulcus innerhalb einer Stunde nach dem Essen (pH der Mahlzeit 5,5) im Mittel 116 % ihrer "peak histamin response" an Säure sezernieren (24).

Säurebindungskapazität:

Die Säurebindungskapazität, neben der Sekretionsrate der andere wichtige Parameter für die Dosierung, kann in befriedigender Weise in-vitro bestimmt werden, soweit es sich um Flüssigpräparate handelt, da nach Fordtran zwischen den in-vivo-Ergebnissen und den in-vitro-Tests weitgehende Übereinstimmung besteht (10).

Magenentleerung:

Der Zeitpunkt und die Häufigkeit der Antazidaapplikation wird durch die Geschwindigkeit der Magenentleerung vorgegeben. Hunt und Spurrell (25) nennen als Mittel für die Magenentleerungsgeschwindigkeit gesunder Personen 136,7 Minuten und als mittlere Halbwertszeit der in den Magen eingebrachten Nahrung 21,8 Minuten.

Über die Magenentleerungsgeschwindigkeit bei Personen mit Duodenalulcus sind in der Literatur widersprüchliche Angaben zu finden, die von einer verlangsamten über eine normale bis zu einer erhöhten Geschwindigkeit reichen (24, 26, 30). Diese Unstimmigkeit scheint daher zu rühren, daß völlig verschiedene, zum Teil unphysiologische Testmahlzeiten verwendet wurden. Die Arbeiten jedoch, die eine normale Mahlzeit benutzten (24,28) ergaben übereinstimmend eine beschleunigte Magenentleerung bei Patienten mit Duodenalulcus.

In-vitro-Untersuchungen von Antazida:

Da die Wirksamkeit eines Antazidums außer von seiner Säurebindungskapazität und der Magen-sekretionsrate von der Magenentleerungsgeschwindigkeit abhängt, haben verschiedene Autoren versucht, die Bedingungen der In-vitro-Tests den In-vivo-Verhältnissen anzugleichen. Sie ahmten die Säuresekretion durch kontinuierliche Säurezugabe und die Entleerung des Mageninhaltes durch Entfernung kleiner Portionen des Reaktionsgemisches nach (30,31). Ideale Bedingungen sind aber auch durch solches Vorgehen nicht zu erzielen, da besonders die Variable Entleerungsgeschwindigkeit von Faktoren wie Volumen der aufgenommenen Nahrung und Vordehnung des Digestionstraktes abhängen, wie Hunt und Spurrell zeigten (24).

Es schien daher angebracht, eine mittlere Sekretionsrate von 50 mÄq/Std. (16, 18, 22, 23, 24) und eine über die Norm beschleunigte Magenentleerung (24, 29) bei Patienten mit Duodenalulcus vorauszusetzen und die Säurebindungskapazität in einem möglichst einfachen, gut reproduzierbaren und wenig aufwendigen In-vitro-Test zu prüfen. Solche vereinfachten Tests verwendeten auch Fordtran (10) und Piper und Fenton (16). Die hier beschriebene Versuchsanordnung unterscheidet sich von den bei ihnen beschriebenen dadurch, daß die pH-Werte der Versuchsreihen über zwei Stunden konstant gehalten wurden, und nicht nur zu bestimmten Zeitpunkten wiederhergestellt wurden.

Optimaler pH-Bereich des Mageninhaltes von Patienten mit Duodenalulcus:

Der pH-Bereich, in dem ein gutes Antazidum den Mageninhalt halten sollte, war Gegenstand vieler Diskussionen. Ein Bereich zwischen 3,0 und 5,0 erscheint den auf diesem Gebiet arbeitenden Autoren allgemein akzeptabel (36,37).

Maßgeblich für die Wahl des pH-Bereiches sollte die pH-Abhängigkeit der Pepsinaktivität sein, die in Fig. 7 dargestellt ist. Es zeigt sich in dieser Graphik, daß in einem pH-Bereich zwischen 3,0 und 5,0 die Pepsinaktivität merklich reduziert ist. Bei 3,5 ist sie fast auf die Hälfte der maximalen Aktivität, die bei pH 2,0 liegt, gesunken. Eine irreversible Hemmung tritt erst bei einem pH von 7,0 ein.

Aufgrund dieser Daten wurde für die Versuchsreihen dieser Arbeit die pH-Werte 3,5 und 4,5 gewählt, da in diesem pH-Bereich die proteolytische Aktivität des Pepsins bereits deutlich reduziert ist (8, 12). Höhere intragastrische pH-Werte wären nur über eine kontinuierliche Infusion von Antazida aufrecht zu halten, und können bei oraler Aufnahme der Antazida nur kurzfristig erreicht werden.

Pepsin-
Aktivität

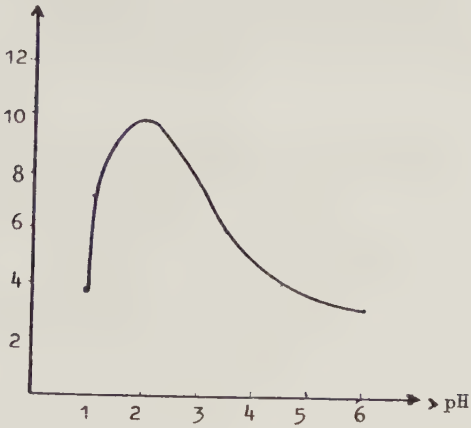


Fig. 7 Modifiziert nach Fordtran und Colllys (12)
Verhalten der Pepsinaktivität bei ver-
schiedenen pH - Werten.

Bei der Betrachtung unserer Ergebnisse zeigen sich große Unterschiede bei den einzelnen Antazida in der initialen Säurebindung, daß heißt zum Zeitpunkt 0, und in der maximalen Säurebindung, die im allgemeinen nach 40 Minuten erreicht war.

Locid zeigte die höchste initiale und maximale Säurebindung. Gelusil, Kompensan, Gaviscon und Solugastril sind in ihrer maximalen Säurebindungsfähigkeit vergleichbar. Aludrox und Maa-loxan haben nach Locid die höchste maximale Säurebindungsfähigkeit. Phosphalugel bindet nennenswerte Säuremengen erst bei einer zusätzlichen Versuchsreihe mit einem pH von 2,5.

Die Reinsubstanzen entsprachen in ihrem Säureverbrauch dem theoretisch errechneten.

In den einfachen Variationsanalysen und dem Scheffé-Test wurde die Säurebindungskapazität zu folgenden Zeitpunkten verglichen: nach 10, 40 und 120 Minuten. Diese Zeitpunkte wurden nach folgenden Gesichtspunkten ausgewählt:

10 Minuten: Spätestens nach dieser Zeit sollte eine befriedigende Reaktion des Antazidums mit der Magensäure stattgefunden haben.

40 Minuten: Innerhalb dieser Zeit sollte das Antazidum seine maximale Wirkung erreicht haben, um eine Elimination aus dem Magen vor Wirkungseintritt zu vermeiden.

120 Minuten: Nach dieser Zeit ist die Säurebindungskapazität aller untersuchten Substanzen erschöpft. Der Säureverbrauch zu diesem Zeitpunkt gibt also die maximale Säurebindungskapazität von 1 g Antazidum an.

Die Forderungen, die an ein gutes Antazidum gestellt werden müssen, sind hohe Säurebindungskapazität bei schnellem Eintritt der maximalen Säurebindung. Es soll keine obstipierenden oder laxierenden und keine systemischen Nebenwirkungen haben. Außerdem sollte es aus noch anzuführenden Gründen frei von Calcium sein.

Die Erfüllung dieser Forderungen und eine ausreichende Dosierung zum richtigen Zeitpunkt sind Grundlage einer wirksamen Therapie mit Antazida.

Aus Tab. 6 geht hervor, daß, von den Präparaten Locid und Maaloxan abgesehen, die Präparate bei weitem zu niedrig dosiert werden, um einen gastrischen pH von 3,5 herzustellen.

Im folgenden wird näher auf die Zusammensetzung der beiden Präparate Locid und Maaloxan eingegangen.

Locid enthält neben Aminoessigsäure als organischer Puffer und Aluminiumhydroxid die beiden wirksamsten antaziden Substanzen Calciumcarbonat und Magnesiumhydroxidgel.

Zum Aluminiumhydroxidgel ist zu sagen, daß seine antaziden Eigenschaften primär von seiner Löslichkeit in Säure abhängen, die wiederum von den physikochemischen Bedingungen bei seiner Herstellung abhängig ist, wie Wilstätter et al. zeigten (31).

Um unangenehme Eigenschaften wie Obstipation und schlechten Geschmack zu mindern, wurden weniger lösliche, sogenannte nicht reaktive Aluminiumhydroxidgеле den löslichen, reaktiven hinzugefügt (32).

Calciumcarbonat hat zwar eine sehr gute Säurebindungskapazität, macht aber einen von verschiedenen Autoren beschriebenen "acid rebound", daß heißt eine Erhöhung der Magensekretion nach oraler Applikation. Diese Eigenschaft wurde in früheren Arbeiten immer dem Natriumhydrogencarbonat angelastet. Aber schon 1959 widerlegten Pereira-Lima und Hollander diese Behauptungen experimentell (33). Auch Fordtran zeigte, daß Natriumhydrogencarbonat und Magnesiumaluminiumhydroxid die Magensekretion nicht stimulieren, daß aber Calciumcarbonat eine Hypersekretion induziert (34).

Barreras fand 1970 in einer Doppelblindstudie an Duodenalulcus-Patienten einen starken Anstieg der Magensekretion nach Calciumcarbonat (35). Auch Holtermüller und Böhler (18) fanden bei Calciumcarbonat einen Anstieg der Magensekretion ohne Anstieg des Serum-Calciumspiegels bei gleichzeitigem Anstieg des Serum-Gastrinspiegels. Außerdem wird in dieser Arbeit gezeigt, daß auch Magnesiumhydroxid, wenn auch nicht im gleichen Maß wie Calciumcarbonat, die Magensekretion signifikant steigert, daß sich also in diesem Bereich Calcium- und Magnesiumwirkung nicht wie in vielen anderen Bereichen antagonisieren. Magnesium kann also nicht den "acid rebound" nach oralen Gaben von Calcium verhindern.

Es ist daher angebracht, calciumhaltige Antazida zu meiden und durch höhere Dosen calciumfreier Antazida zu ersetzen.

Zusammenfassend müßte ein gutes Antazidum folgende Forderungen erfüllen:

Es müßte einen raschen Wirkungseintritt bei hoher Säurebindungskapazität haben und frei von Calcium sein. Ein solches Antazidum, in ausreichender Dosierung, daß heißt zur Neutralisation von 50 mÄq HCl, und zu günstigen Zeitpunkten, daß heißt 1 und 3 Stunden nach den Mahlzeiten gegeben, wäre ein wirksames Medikament in der Therapie des Duodenalulcus.

Voraussetzung für eine ausreichende Dosierung ist die Kenntnis der Säurebindungskapazität des Antazidums. Es sollte daher vom Hersteller die nach einer standardisierten Methode festgestellte Säurebindungskapazität angegeben werden.

Das in dieser Arbeit angewendete Verfahren erlaubt auf einfache und gut reproduzierbare Weise die Bestimmung der Neutralisationskapazität der Antazida bezogen auf eine Gewichtseinheit und ermöglicht somit die Festlegung einer ausreichenden Dosis. Erst nach Etablierung solcher Dosen können die Antazida sinnvoll in klinischen Versuchen untersucht und verglichen werden.

Zusammenfassung

Antazida sind gebräuchliche und häufig verwendete Arzneimittel in der Therapie des Duodenalulcus. Ihre Wirksamkeit hängt jedoch von einer ausreichenden Dosierung und einem günstigen Zeitpunkt der Applikation ab. Von klinischem Wert ist außerdem, daß ein gutes Antazidum frei von Calcium sein sollte.

In dieser Arbeit wurden einige gebräuchliche antazide Reinsubstanzen und Handelspräparate anhand eines vereinfachten, gut reproduzierbaren In-vitro-Tests auf ihre Säurebindungskapazität geprüft. Es wurden die zur Neutralisation von 50 mÄq HCl benötigten Antazidamengen berechnet.

Dabei zeigte sich, daß die Präparate Gaviscon, Aludrox, Gelusil, Kompensan und Solugastril im allgemeinen zu niedrig dosiert werden, um diese Säuremenge innerhalb von 40 Minuten zu binden. Phosphalugel zeigte eine zu diesem Zweck völlig unzureichende Säurebindung, während Locid, ein calciumhaltiges Antazidum, und Maaloxan, ein calciumfreies Antazidum, in dieser Hinsicht die besten Präparate sind.

Literatur

- 1 Holtermüller K.H.: Das Zollinger-Ellison-Syndrom. Therapiewoche 22,25,3092 (1975).
- 2 Isenberg J.I., H. Spector, L.A. Hootkin, L.J. Picher: An apparent exception to Schwarz's dictum, "no acid, no ulcer". New Eng J Med 285 (1971), 620.
- 3 Schwarz U.: Über penetrierende Magen- und Jejunalgeschwüre. Bruns Beitr.klin.Chir.67 (1910),96-128.
- 4 Menguy R.: Pathophysiology of peptic ulcer. Am J Surg 120, 282-8 (1970).
- 5 Kirsner J.B. and Palmer W.L.: The problem of peptic ulcer. Am J of Med 13, 615-39 (1952).
- 6 Archambault A.P., Rovelstad R.A. and Carlson H.G.: In situ pH of duodenal bulb contents in normal and duodenal ulcer subjects. Gastroenterology 52, 940-47 (1967).
- 7 Aynaciyan A.V. and Bingham J.R.: pH of the duodenum of patients with and without duodenal ulcers measured with a radiotelemetric capsule. Gastroenterology 56, 476-82 (1969).

- 8 Goldberger H.I. et al.: Role of acid and pepsin in acute experimental esophagitis. Gastroenterology 56, 223-30 (1969).
- 9 Sommer H., Kaspar H. und Herzberger U.: Fortlaufende intragastrale pH-Messungen nach Gabe von Antazida. Med Klin. 68, 1500-3 (1973).
- 10 Fordtran J.S. et al.: In vivo and in vitro evaluations of liquid antacids. New Eng J Med 228, 923-28 (1973).
- 11 Hollander D. and Harlan J.: Antacids vs placebos in peptic ulcer therapy. A controlled double blind investigation. J of the Am Med Assoc 226, 1181-85 (1973).
- 12 Fordtran J.S. and Colllyns J.A.H.: Antacid pharmacology in duodenal ulcer. Effect on postcibal a gastric acidity and peptic activity. N Eng J Med 274, 921-27 (1966).
- 13 Lawson H.H. and Rovelstad R.A.: Continuous recording of pH in the duodenal bulb after food and alkali. Gut 10, 215-8 (1969).
- 14 Peterson W.L. et al.: Healing of duodenal ulcer with an antacid regimen. New Eng J Med 297, 341-5 (1977).

- 15 Sturdavant R.A.L., J.I. Isenberg, D. Sevrist, J. Ansfield: Antacid and placebo produced similiar pain relief in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 72, 1-5 (1977).
- 16 Myhill J. and Piper D.W.: Antacid therapy of peptic ulcer. Part I: A mathematical definition of an adequate dose. Part II: Piper W. and Fenton B.H.: An evaluation of antacids in vitro. *Gut* 75, 581-89 (1964).
- 17 Weber E.: *Grundriß der biologischen Statistik*. Gustav Fischer Verlag, 6. Auflage 1967.
- 18 Holtermüller K.H. und Büchler R.: Die Wirkung oral verabreichter Calcium- und Magnesiumsalze auf die Säure- und Gastrinfreisetzung bei Patienten mit Duodenalulcus. *Verhandlungen der Dtsch. Ges. Innere Medizin Bd 81*, 1237-38 (1975).
- 19 Rovelstad R.A.: How effective are antacids? *Am J Dig Dis* 10, 1034-38 (1965).
- 20 Piper D.W.: Antacid and anticholinergic drug therapy of peptic ulcer. *Gastroenterology* 52, 1009-18 (1967).
- 21 Levin E., Kirsner J.B. and Palmer W.C.: The continuous twelve hour nocturnal gastric secretion in normal individuals and in patients with duodenal ulcers after 24-hour-fast. *Gastroenterology* 15, 454-57 (1950).

- 22 Price A.W. and Sanderson P.H.: Alkali requirements for continuous neutralisation of gastric contents in gastric and duodenal ulcer. Clin Sci 15, 285-95 (1956).
- 23 Rune S.J.: Comparison of the rates of gastric acid secretion in man after ingestion of food and after maximal stimulation with histamine. Gut 7, 344-50 (1966).
- 24 Fordtran J.S. and Walsh J.H.: Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after eating. Results in normal subjects and in patients with duodenal ulcer. J Clin Invest 52, 645-57 (1973).
- 25 Hunt J.N. and Spurrell W.R.: The pattern of emptying of the human stomach. J. Physiol 113, 157-68 (1951).
- 26 Shay H.: The pathologic physiology of gastric and duodenal ulcer. Bull N Acad Med 20, 264 (1966).
- 27 Hunt J.N.: Some notes on the pathogenesis of duodenal ulcer. Am J Dig Dis 2, 445 (1957).
- 28 Brömster D., Carlberger G. and Lundh G.: Measurements of gastric emptying rate. Lancet 2, 224 (1966).

- 29 Griffith G.H., Owen G.M., Campbell H. and Shields R.: Gastric emptying in health and in gastroduodenal disease. *Gastroenterology* 54, 1 (1968).
- 30 George J.D.: Gastric acidity and motility. *Am J Dig Dis* 13, 376 (1968).
- 31 Wilstätter R. et al.: Über isomere Hydrogele der Tonerde. *Ber Deutsch Chem Ges* 58, 2448-58 (1925).
- 32 Armand Littmann: Reactive and non reactive aluminium-hydroxide gels. *Gastroenterology* 52, 948-51 (1967).
- 33 Pereira-Lima J. and Hollander F.: Basal secretion of gastric acid following administration of alkali (acid rebound). An experimental study with Heidenhain-pouch dogs. *Gastroenterology* 37, 154-7 (1959).
- 34 Fordtran J.S.: Acid rebound. *N Eng J Med* 279, 600-5 (1968).
- 35 Barreras R.F.: Acid secretion after calciumcarbonate in patients with duodenal ulcer. *N Eng J Med* 282, 1402-5 (1970).
- 36 Ranft M., Nöller H.G.: Der antazide Effekt von kolloidalem Aluminiumphosphat (Phosphalugel). *Münchener Mediz. Wochenschrift* 107, 1830-2 (1965).

- 37 Brody M. and Bachrach W.H.: Antacids.
I. Comparative biochemical and economic
considerations. Am J Dig Dis 4, 435-40 (1959).

Lebenslauf

Ich wurde am 23.06.1947 als Tochter der Maria und des Rudolf Wirz in Morbach (Hunsrück) geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule in Morbach und in den beiden darauffolgenden Jahren die dortige Realschule. Dann wechselte ich auf das Cusanus-Gymnasium in Wittlich über, wo ich im Oktober 1966 das Abitur machte. Daran schloß sich ein zweijähriges Praktikum als Apothekerpraktikantin in der Burgtor-Apotheke in Wittlich, das ich im Oktober 1968 in Trier mit dem Vorexamen abschloß. Anschließend arbeitete ich als Vorexaminierte in der Rathaus-Apotheke in Remscheid.

Ab April 1969 studierte ich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz Pharmazie. Ich schloß das Studium im April 1972 mit dem Staatsexamen ab. Inzwischen hatte ich zum Wintersemester 1971/72 eine Zulassung zum Medizinstudium an der Johannes-Gutenberg-Universität erhalten. Im September 1972 legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im August 1973 die Ärztliche Vorprüfung ab. Am 10. Dezember 1976 schloß ich das Medizinstudium mit dem Staatsexamen ab.

Ab 1. Januar 1977 arbeitete ich 4 Monate in der I. Med. Klinik der Städtischen Kliniken Wiesbaden als Medizinalassistentin. Am 1. Oktober 1977 begann ich im Kreiskrankenhaus in Bernkastel-Kues in der Chirurgischen Abteilung als Medizinalassistentin zu arbeiten.

Nach Erhalt der Approbation am 01.06.1978 begann ich, ebenfalls in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Bernkastel-Kues, meine Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin. Am 01.08.1979 wechselte ich in dem gleichen Krankenhaus in die Innere Abteilung über.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Holtermüller
und Frau Diplommathematikerin Müller
für ihre Unterstützung bei dieser Arbeit.

